

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：34306

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K21252

研究課題名（和文）鏡像抗体様分子の探索プラットフォームの構築と機能分子探索への応用

研究課題名（英文）Development of Screening Platform for Mirror-image Antibody-like Scaffolds

研究代表者

大石 真也（Oishi, Shinya）

京都薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：80381739

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：中和抗体を生じず生体内で安定に存在できる鏡像抗体様分子の創製を目指して、鏡像ナノボディの探索プロセスを構築した。ナノボディの合成経路と活性型タンパク質を取得するフォールディング条件を確立し、化学合成により調製した鏡像ナノボディが低免疫原性の抗体様分子として有用であることを明らかにした。MCP-1の鏡像型タンパク質（D-MCP-1）を化学合成し、D-MCP-1の生物活性を解析する手法を確立するとともに、MCP-1に作用する鏡像ナノボディを探索するスクリーニングを実施した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗体やサイトカインを用いた治療ではこれらの薬剤に対する抗体出現が認められ、副作用が生じたり治療効果が徐々に減弱することが知られている。本研究で化学合成プロセスを確立した鏡像ナノボディは、通常のナノボディで認められる免疫原性の課題を解決しており、今後の創薬研究において有用な抗体様分子として活用することが期待される。鏡像型evasinを用いた機能評価系は、ケモカイン類の鏡像型タンパク質の生物活性・機能評価など幅広い応用が可能である。

研究成果の概要（英文）：Novel screening process was established for development of mirror-image nanobodies with resistance against proteolytic degradation in antigen-presenting cells. We demonstrated that the synthetic nanobodies, which were prepared via chemical synthesis followed by folding under appropriate conditions, would be a promising antibody-like scaffold with less immunogenicity. We also established a protocol using synthetic evasins for functional analysis of synthetic D-MCP-1. Using the resulting bioactive D-MCP-1, screening experiments were conducted.

研究分野：創薬化学

キーワード：スクリーニング 抗体様分子 鏡像型タンパク質 創薬 モダリティ

1. 研究開始当初の背景

ペプチド化学の技術進歩に伴い、数百残基程度までのタンパク質の化学合成が実現できるようになった。これにより、D-アミノ酸からなる鏡像型タンパク質の調製が可能になり、タンパク質の機能解析のための新しい技術が開発されている。創薬科学の領域では、医薬品の標的タンパク質の鏡像体（鏡像型標的タンパク質）を化学合成し、これをディスプレイ技術に利用する鏡像スクリーニングが試みられている（文献①②）。我々は、この鏡像スクリーニングの概念を天然物ライブラリーに応用し、天然物の鏡像化合物群から医薬品シーズを探索する新しい手法の開発に取り組んできた（文献③～⑥）。この探索プロセスでは、「標的分子の鏡像型タンパク質」と「ヒット化合物の鏡像体」の2つの化合物だけを化学合成することにより、天然物の全鏡像体を天然型タンパク質に対してスクリーニングすることと同等のことが実現可能である。こうした背景のもと、我々は、中和抗体を生じず生体内で安定に存在できる鏡像抗体様分子の創製を目指して、鏡像スクリーニングの概念を抗体様分子と呼ばれる小型タンパク質に拡張する計画を立案した。

2. 研究の目的

抗体やサイトカインを用いた治療では、これらの薬剤に対する抗体（抗薬物抗体や中和抗体）の出現が認められる。これに伴い、特に長期間投与を必要とする薬剤において、副作用が生じたり治療効果が徐々に減弱するなどの影響が出ることが知られている。これらは、免疫細胞中にとり込まれた抗体やサイトカインがペプチダーゼによる分解を受け、抗原提示細胞上の主要組織適合遺伝子複合体上に提示されることによる。一般に、すべての配列が D-アミノ酸からなるペプチドやタンパク質（鏡像型ペプチド・鏡像型タンパク質）は、L-アミノ酸からなる一般的なペプチド・タンパク質と比較して、ペプチダーゼの基質になりにくく、生体内での安定性が高い。我々は、抗原に結合する最小のドメイン構造からなる抗体様分子の鏡像型タンパク質（鏡像抗体様分子）を探索・作成する技術が確立できれば、標的分子に対する高い結合親和性と低い免疫原性の両方を兼ね備えた機能性分子となると考えた。本研究では、医薬品シーズの新しいモダリティとして注目されているナノボディの化学合成法を確立するとともに、免疫調節剤として利用可能なケモカイン機能調節剤の探索研究を通して、鏡像ナノボディの探索プロセスの構築を試みた。

3. 研究の方法

(1) タンパク質の化学合成と活性型タンパク質の取得：一般的な Fmoc 固相合成法と native chemical ligation (NCL) 法を利用して、L-アミノ酸からなるタンパク質（天然型）の合成法を確立した。これにより得られたサンプルを利用して、各種フォールディング条件などを検討し、活性型タンパク質を取得した。この際、合成中間体の取り扱い（化学合成効率・精製効率）を簡便にするために、合成プロセスや精製方法などを精査した。続いて、確立した合成プロセスを用いて、D-アミノ酸から鏡像型タンパク質を化学合成した。

(2) 活性型タンパク質の機能評価と生物活性評価系の構築：適切なフォールディング条件により取得した各種活性型タンパク質とその鏡像型タンパク質の二次構造・高次構造の対称性は、CD スペクトル解析により確認した。また、表面プラズモン共鳴 (SPR) 解析などにより標的分子との結合親和性を評価し、組換え体のタンパク質と同等の品質であることを確認した。これらの確認を経て、適切なプローブ分子などを利用した生物活性評価系を構築した。

(3) T7 フェージを用いたナノボディ提示システムの構築：活性型ナノボディを T7 フェージ上で提示するシステムを構築した。ナノボディに含まれる3つの相補性決定領域 (CDR) のうち、抗原決定に最も重要な、ループ構造で多様性に富む CDR3 のアミノ酸をランダムに置き換えたライブラリーを作製した。また、研究の進捗にあわせて、CDR1～CDR3 の各配列にランダム化配列を導入したナノボディライブラリーを設計・作製し、スクリーニングの最適化・効率化を試みた。

4. 研究成果

(1) ナノボディの化学合成法の確立：緑色蛍光タンパク質 (GFP) に結合する GFP ナノボディをモデルとして、段階的な NCL による化学合成プロセスを確立した。ナノボディのアミノ酸配列のうち立体構造の形成に寄与する高度に保存された共通構造をあらかじめ構築後、フェージディスプレイにより同定される構造部分に活性配列を最後の工程で導入可能な合成経路を計画した。すなわち、フェージディスプレイにおけるランダムアミノ酸部位をナノボディの C 末端側の CDR3 に設定し、CDR3 を含む配列を最終工程で導入することとした。

C 末端に His タグを配置した GFP ナノボディ (122 残基) を4つのペプチドセグメント (Fr1～Fr4) に分割し、各セグメントを Fmoc 固相合成法により合成した。続いて、得られたペプチドセグメントを用いて、ペプチド鎖の連結を検討した。まず、2つの中間セグメント Fr2 及び Fr3 を NCL により連結した後、脱硫反応による Cys から Ala への変換と N 末端の Cys 残基の側鎖保護基を脱保護することで、Fr (2-3) を得た。続いて、N 末端セグメント Fr1 と Fr (2-3) を NCL により連

結し、Fr(1-3)を得た。最後に、CDR3 のランダム部位に相当する配列を含む C 末端セグメント Fr4 と Fr(1-3)を NCL により連結し、GFP ナノボディの全長配列を取得した。得られた全長配列を適切なフォールディング条件に付すことにより、活性型 GFP ナノボディを得た。同様のプロセスにより、D-アミノ酸を用いて D-GFP ナノボディを化学合成により取得した。

上述の GFP ナノボディの化学合成プロセスでは、Fr2 と Fr3 の NCL による連結部位として CDR2 中の Ala を利用しており、ファージディスプレイに利用する際に CDR2 をランダム化しない条件では汎用性が高い合成プロセスとなる。一方で、CDR2 をランダム化する必要がある場合や、GFP モノボディとは異なる配列を共通構造として利用する場合には、合成上の支障が生じる可能性がある。このため、新たに PMP12A2h1 (caplacizumab の単量体) の化学合成プロセスの確立に向けた検討を行った。GFP ナノボディの際と同様に PMP12A2h1 (128 残基) を 4 つのセグメントに分割し、それぞれ Fmoc 固相合成法により取得した。Fr2 と Fr3 の NCL は GFP ナノボディの合成とは異なる部位で行い、生じた Cys 残基の脱硫反応により Ala へと変換することで Fr(2-3)を得た。引き続き、Fr(2-3)に Fr1 と Fr4 の順に NCL により連結し、目的の PMP12A2h1 を得た。各ペプチドセグメントや NCL 後の合成中間体の収率や精製効率は、共通配列や CDR 上の配列に応じて異なり、化学合成にあたっては配列に応じた条件の設定が必要であることが判明した。

以上の検討により、ナノボディの化学合成プロセスを確立し、鏡像ナノボディを化学合成するための技術基盤を確立した。

(2) 鏡像ナノボディの特性解析：化学合成により調製した L-GFP ナノボディと D-GFP ナノボディの構造・機能解析を行った。それぞれの CD スペクトル解析を行ったところ、対称型のスペクトルを示し、D-GFP ナノボディが L-GFP ナノボディの鏡像型の構造をとっていることが示唆された。また、化学合成品の L-GFP ナノボディについて、水晶振動子マイクロバランス (QCM) 解析により GFP への結合親和性を評価したところ、組換え体の文献値とほぼ同等の結合親和性を示した。また、D-GFP ナノボディは GFP への結合を示さず、化学合成品が立体選択的に GFP を分子認識することを確認した。

引き続き、化学合成 GFP ナノボディの免疫原性を比較評価した。L-GFP ナノボディもしくは D-GFP ナノボディのいずれかをアジュバント存在下でマウスに 3 回免疫し、初回免疫後 28 日目に採取した血清に含まれる抗薬物抗体の産生量を定量した。L-GFP ナノボディ投与群からは顕著な抗薬物抗体の生成が確認された一方で、D-GFP ナノボディ投与群では抗薬物抗体の検出がほぼ認められず、鏡像ナノボディは抗薬物抗体の生成を低減できる抗体様分子であることが示唆された。

以上の検討により、鏡像ナノボディは天然型ナノボディの鏡像の構造・機能を有しており、低免疫原性の抗体様分子となり得ることを明らかにした。

(3) ケモカイン MCP-1 の鏡像型タンパク質の合成と機能評価：Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1/CCL2) は、炎症や線維化に関与するケモカインであり、この機能阻害剤は免疫系の重篤な疾患に対する治療薬としての応用が期待されている。MCP-1 に作用する鏡像ナノボディの探索を目指して、鏡像スクリーニングに必要な D-MCP-1 の化学合成を行うとともに、D-MCP-1 の機能評価系を確立した。

まず、MCP-1 (76 残基) は、既報の合成プロセスに改良を加え、2 つのペプチドセグメントの NCL により合成した (文献⑦)。MeNbz 基を有する N 末端セグメントを MPAA 存在下 C 末端セグメントとの NCL に付すことで MCP-1 (還元型) を取得した。続いて、空気酸化条件でジスルフィド結合の形成を行い、活性型 MCP-1 (L-MCP-1) を得た。鏡像型タンパク質 (D-MCP-1) も同様のプロセスにより化学合成し、ファージディスプレイスクリーニングなどに用いる各種標識体もあわせて化学合成した。得られた L-MCP-1 と D-MCP-1 は対称型の CD スペクトルを示し、想定した鏡像型標的タンパク質が取得できていることが示唆された。

MCP-1 の標的分子は 7 回膜貫通型受容体 CCR2 であるが、膜タンパク質の鏡像型タンパク質を化学合成・再構成することは困難であり、別の手法による D-MCP-1 の機能評価が必要であった。我々は、マダニ由来のタンパク質 *evasin* がケモカインを認識するとの知見を参考にして、これを活用した D-MCP-1 の機能評価系を確立した (文献⑧)。*Evasin* に含まれる 10 個の Cys 残基のうち 3 か所を NCL 部位として設定し、4 つのペプチドセグメント (Fr1~Fr4) を Fmoc 固相合成法により合成した。続いて、C 末端側からの段階的な NCL による *evasin* の構築を検討した。Fr3 の MeNbz 基をチオエステル型に変換して Fr4 との NCL に付した後、N 末端の Cys 保護基を脱保護することで、Fr(3-4)を取得した。引き続き、Fr2 を Fr(3-4)との NCL に付した後、N 末端の Cys 保護基を脱保護することで Fr(2-4)を得た。最後に Fr1 との NCL により *evasin* 全長配列を構築し、空気酸化条件で処理することにより、ジスルフィド架橋を形成した活性型タンパク質を得た。D-*evasin* も同様のプロセスにより取得した。D-MCP-1 の L-*evasin* 及び D-*evasin* に対する結合活性を SPR 解析により評価した。D-MCP-1 は D-*evasin* のみに結合活性を示し、L-*evasin* に対する結合は認められなかった。

以上のことから、鏡像スクリーニングに利用する D-MCP-1 を取得するとともに、D-MCP-1 の分子認識が立体選択的であり、この評価のために *evasin* の利用が有効であることを明らかにした。

(4) D-MCP-1 を用いた鏡像スクリーニング：上述のプロセスで取得した D-MCP-1 を利用してファ

ージディスプレイによる鏡像スクリーニングを実施した。CDR3 にランダム化配列を配置したナノボディを提示する T7 ファージライブラリーを作成し、D-MCP-1 に結合活性を示すナノボディの配列を探索した。対照として、分子認識の立体選択性を確認することを目的とした L-MCP-1 と、標的分子に対する分子認識の特異性を確認することを目的とした GFP を利用し、D-MCP-1 のみに結合活性を示すものをヒット配列として定義することとした。スクリーニング条件として、プレートの種類、プレートへの D-MCP-1 の固定化方法（標的分子に付すタグの種類）、ブロッキング条件、接触時間、洗浄方法・条件、などを検討した。しかしながら、D-MCP-1 に対して特異的に作用する配列を含むファージクローンを濃縮・取得することは困難であった。対照として用いた GFP に対して結合活性を示すクローンは取得できたためファージライブラリー自体には問題がないものの、L-MCP-1 への結合活性を示すクローンも取得できなかったことから、これまでに調製した T7 ファージライブラリーを用いて MCP-1 に作用するナノボディを取得することが困難であることが示唆された。

現時点までに検討を行ったファージライブラリーでは、D-MCP-1 に対して結合活性を示すナノボディを取得するには至っていない。現在、他の手法を用いて D-MCP-1 に作用するナノボディの探索を進めており、引き続き免疫機能調節剤の探索に向けた検討を行う予定である。

<引用文献>

- ① Rohden, F.; Hoheisel, J. D.; Wieden, H. J. Through the looking glass: milestones on the road towards mirroring life. *Trends Biochem. Sci.* 2021, 46, 931-943.
- ② Harrison, K.; Mackay, A. S.; Kambanis, L.; Maxwell, J. W. C.; Payne, R. J. Synthesis and applications of mirror-image proteins. *Nat. Rev. Chem.* 2023, 7, 383-404.
- ③ Noguchi, T.; Oishi, S.; Honda, K.; Kondoh, Y.; Saito, T.; Ohno, H.; Osada, H.; Fujii, N. Screening of a virtual mirror-image library of natural products. *Chem. Comm.* 2016, 52, 7653-7656.
- ④ Noguchi, T.; Ishiba, H.; Honda, K.; Kondoh, Y.; Osada, H.; Ohno, H.; Fujii, N.; Oishi, S. Synthesis of Grb2 SH2 domain proteins for mirror-image screening systems. *Bioconjug. Chem.* 2017, 28, 609-619.
- ⑤ Shu, K.; Noguchi, T.; Honda, K.; Kondoh, Y.; Osada, H.; Ohno, H.; Fujii, N.; Oishi, S. Synthesis of the Src SH2 domain and its application in bioassays for mirror-image screening. *RSC Adv.* 2017, 7, 38725-38732.
- ⑥ Shu, K.; Iwamoto, N.; Honda, K.; Kondoh, Y.; Hirano, H.; Osada, H.; Ohno, H.; Fujii, N.; Oishi, S. Development of mirror-image screening systems for XIAP BIR3 domain inhibitors. *Bioconjug. Chem.* 2019, 30, 1395-1404.
- ⑦ Grygiel, T. L.; Teplyakov, A.; Obmolova, G.; Stowell, N.; Holland, R.; Nemeth, J. F.; Pomerantz, S. C.; Kruszynski, M.; Gilliland, G. L. Synthesis by native chemical ligation and crystal structure of human CCL2. *Biopolymers* 2010, 94, 350-359.
- ⑧ Singh, K.; Davies, G.; Alenazi, Y.; Eaton, J. R. O.; Kawamura, A.; Bhattacharya, S. Yeast surface display identifies a family of evasins from ticks with novel polyvalent CC chemokine-binding activities. *Sci. Rep.* 2017, 7, 4267.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 0件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 大石 真也	4. 巻 2
2. 論文標題 化学合成タンパク質を利用したスクリーニング技術の開発 鏡の中に存在する化合物リソースの創薬研究への応用	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 京都薬科大学紀要 = Bulletin of Kyoto Pharmaceutical University	6. 最初と最後の頁 123 ~ 133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.34445/00000277	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 大石 真也	4. 巻 31
2. 論文標題 鏡の中の創薬シーズ	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 MEDCHEM NEWS	6. 最初と最後の頁 143 ~ 146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14894/medchem.31.3_143	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計19件（うち招待講演 4件／うち国際学会 2件）

1. 発表者名 S. Oishi
2. 発表標題 Chemical protein synthesis for mirror-image screening
3. 学会等名 4th National Taiwan University School of Pharmacy Research Day and International Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩本直也, 佐々木順平, 青木啓輔, 薄井友輔, 井貫晋輔, 大野浩章, 大石真也
2. 発表標題 溶解性向上タグを用いたTIGIT細胞外ドメインの化学合成研究
3. 学会等名 第53回若手ペプチド夏の勉強会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 青木啓輔、野中元裕、井貫晋輔、大野浩章、大石真也
2. 発表標題 鏡像VHH抗体の化学合成と免疫原性評価
3. 学会等名 第70回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Keisuke Aoki, Motohiro Nonaka, Shinsuke Inuki, Hiroaki Ohno, Shinya Oishi
2. 発表標題 Investigation of the immunogenicity of mirror-image single-domain antibody
3. 学会等名 第57回ペプチド討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shinya Oishi, Keitou Shu, Naoya Iwamoto, Takumi Ohara, Jumpei Sasaki, Keisuke Aoki, Yusuke Usui, Shinsuke Inuki, Hiroaki Ohno
2. 発表標題 Chemical protein synthesis for mirror-image screening
3. 学会等名 The 18th Akabori Conference (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 メチル基にまつわる小さな話
2. 発表標題 大石真也
3. 学会等名 第54回若手ペプチド夏の勉強会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三浦清楓, 近藤太志, 薄井友輔, 大石真也, 藤野公茂, 林剛介, 村上裕
2. 発表標題 MCP-1に結合するミラーイメージ人工抗体の創製
3. 学会等名 第16回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三浦清楓, 近藤太志, 薄井友輔, 大石真也, 藤野公茂, 林剛介, 村上裕
2. 発表標題 抗MCP-1人工抗体のミラーイメージ選択
3. 学会等名 第12回CSJ化学フェスタ2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Keisuke Aoki, Motohiro Nonaka, Sakiho Oda, Katsuaki Higashi, Asako Manabe, Shinsuke Inuki, Hiroaki Ohno, Shinya Oishi
2. 発表標題 Investigation of the immunogenicity of mirror-image single-domain antibody binding to vascular endothelial growth factor
3. 学会等名 第59回ペプチド討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Naoya Iwamoto, Yukino Sato, Asako Manabe, Shinsuke Inuki, Hiroaki Ohno, Motohiro Nonaka, Shinya Oishi
2. 発表標題 Synthesis and functional analysis of mirror-image monobody
3. 学会等名 第59回ペプチド討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 眞鍋麻彩子, 前田佳夕, 青木啓輔, 薄井友輔, 高橋里菜, 大野浩章, 森瀬讓二, 岡昌吾, 大石真也, 野中元裕
2. 発表標題 鏡像VHH抗体 of 免疫原性評価と免疫ライブラリーを用いた配列取得
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 青木啓輔, 野中元裕, 小田幸穂, 東克暁, 眞鍋麻彩子, 井貫晋輔, 大野浩章, 大石真也
2. 発表標題 VEGF 結合活性を示す鏡像VHH 抗体の探索研究
3. 学会等名 第39回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤志乃, 岩本直也, 眞鍋麻彩子, 井貫晋輔, 大野浩章, 野中元裕, 大石真也
2. 発表標題 鏡像モノボディの化学合成法の確立と機能評価
3. 学会等名 第39回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大石真也
2. 発表標題 鏡像タンパク質を活用した創薬研究
3. 学会等名 第12回有機「ものづくり」化学研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大石真也
2. 発表標題 鏡像タンパク質を活用した創薬研究
3. 学会等名 大阪大学蛋白質研究所セミナー：タンパク質に挑戦する化学（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大石真也
2. 発表標題 鏡の中の中分子化合物からの医薬シーズの探索技術
3. 学会等名 日本薬学会第143年会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 佐藤志乃, 岩本直也, 眞鍋麻彩子, 井貫晋輔, 大野浩章, 野中元裕, 大石真也
2. 発表標題 創薬モダリティとしての応用を指向した鏡像モノボディの化学合成法の確立と応用
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岩本直也, 佐々木順平, 青木啓輔, 井貫晋輔, 大野浩章, 大石真也
2. 発表標題 免疫チェックポイントを調節するタンパク質の化学合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 青木啓輔, 野中元裕, 小田幸穂, 東克暁, 眞鍋麻彩子, 木村寛之, 井貫晋輔, 大野浩章, 大石真也
2. 発表標題 免疫原性の低減を志向した鏡像VHH抗体の開発
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 免疫原性低減型低分子抗体とその製造法	発明者 野中元裕、大石真也、大野浩章、青木啓輔	権利者 国立大学法人京都大学
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2021/022968	出願年 2021年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

研究室ホームページ https://labo.kyoto-phu.ac.jp/yakuhin/publication.html
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	野中 元裕 (Nonaka Motohiro) (70514173)	京都大学・医学研究科・准教授 (14301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------